

Profylaxe tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství

J. Malý¹, J. Widimský², P. Dulíček¹

¹ II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

² Klinika kardiologie IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC

Souhrn: Řada nemocných na interních odděleních má závažné riziko žilní tromboembolie. Stupeň rizika se opírá o dobře definované rizikové faktory a dobře definovaná přidružená onemocnění. Farmakologická profylaxe je bezpečným a ověřeným prostředkem k prevenci žilní tromboembolie u interních nemocných. Doporučení z guidelines na principu medicíny založené na faktech a údaje z registrů nejsou zatím uváděny plynule do klinické praxe. Plně mobilní nemocní na interních odděleních mají většinou nízké riziko žilní tromboembolie a není u nich třeba specifická profylaxe. Ležící nemocní na interních odděleních mají střední riziko žilní tromboembolie, a nemají-li krvácivé kontraindikace, je u nich plně indikována farmakoprofylaxe žilní tromboembolie (nízkomolekulární heparin či nízké dávky nefracionovaného heparinu 2–3krát denně nebo fondaparinux) doplněná mechanickou profylaxí. Znovu zdůrazňujeme nevhodnost užívání kyseliny acetylsalicylové v profylaxi a léčbě žilní tromboembolie. Domníváme se, že pro účelné uplatnění doporučení pro profylaxi žilní tromboembolie je podstatná úloha osobností v oboru a geografické oblasti, vytváření edukačních programů, mezioborová spolupráce a vytváření klinických auditů a registrů nemocných.

Klíčová slova: profylaxe tromboembolické nemoci – nízkomolekulární heparin – interní nemocní

Venous thromboembolism prophylaxis in internal medicine

Summary: Many of medical patients are significant risk of venous thromboembolism (VTE). VTE is the most common cause of preventable death in hospitalized patients. Prophylaxis is highly effective in reducing the risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism and should be used in most hospitalized patients. Various strategies improve adherence to evidence-based guidelines on the use of prophylaxis, including audit and feedback, and automatic reminders. The important clinical risk factors for PE (or venous thromboembolism VTE) include advanced age, general anaesthesia, prolonged immobility or paralysis, previous VTE, cancer, duration of surgery, orthopaedic surgery of lower limb leg, hip or pelvic fracture, major trauma, stroke, obesity, varicose veins, postoperative infection and heart failure. Medical patients at bed rest or who are sick are in moderate risk of VTE and evidence based guidelines recommended thromboprophylaxis with low molecular weight heparin, or low dose of unfractionated heparin or Fondaparinux. For all situations both guidelines recommended against the use of aspirin for VTE prevention.

Key words: venous thromboembolism prophylaxis – low molecular weight heparin – medical patients

Epidemiologie tromboembolické nemoci

Smrtící plicní embolie (PE) může představovat prvou a konečnou klinickou prezentaci u nemocných s asymptomatickou hlubokou žilní trombózou. Navíc neinvazivní testy mají nízkou senzitivitu v rozpoznávání hluboké žilní trombózy u asymptomatických nemocných. Z těchto důvodů je nutná systematická prevence žilní tromboembolie u nemocných se zvýšeným rizikem. Bohužel farmakologická prevence se užívá méně, než by bylo třeba [1–3]. Řada situací ve vnitřním lékařství je provázána významným rizikem žilní tromboembolie a jejich rozpoznání je podnětem pro zahájení antitrombotické profylaxe

[4]. O profylaxi žilní tromboembolie (ŽTE) ve vnitřním lékařství jsme diskutovali na stránkách časopisu Vnitřní lékařství v roce 2006 [5]. Není možné než znovu konstatovat, že výskyt plicních embolií není přesně znám. Roční výskyt hluboké žilní trombózy a plicní embolie činí podle směrnic Evropské kardiologické společnosti z roku 2000 1,0–0,5 na 1 000 [6,7]. Převáděno na Českou republiku bychom za předpokladu podobného výskytu mohli odhadovat výskyt na asi 10 000 plicních embolií ročně. Přesné epidemiologické studie používající stejnou metodiku ale chybějí. Navíc skutečný výskyt bude patrně podstatně vyšší, protože nedávné studie používající systematické vyšet-

ření plicního scanu u všech nemocných s akutní hlubokou žilní trombózou překvapivě ukázaly, že výskyt němých plicních embolií u těchto nemocných činil 40–50 % [8].

Čerstvá epidemiologická data jsou jen místní. V západní Francii podle EPI-GETBO STUDY [9] je četnost plicních embolií 60/100 000 obyvatel a žilní trombózy 124/100 000. Ve Švédsku (Malmö) byla v lokální populační studii zjištěna četnost žilní tromboembolické nemoci 160/100 000 obyvatel [10].

Většina plicních embolií se vyskytuje podle klinických dat ve věkové skupině 60–70 let, podle autopsických dat potom ve věkové skupině

Tab. 1. Podíl interních nemocných na počtu fatálních plicních embolií diagnostikovaných při pitvě u nemocných zemřelých při hospitalizaci.

Autor	Oblast	Procento fatálních plicních embolií
Nielsen et al (1981)	Skandinávie	83 %
Sperry et al (1990)	USA	59 %
Cohen et al (1996)	UK	81 %
průměr		75 %

70–80 let. Perorální antikoncepce zvyšuje riziko žilní trombózy 3násobně, avšak výskyt u mladých žen je velmi nízký a podle WHO 1995 činí zhruba 0,3/10 000 ročně. Použití orálních antikonceptiv 3. generace (obsahujících buď deogestrel, nebo gestogen jako progestagenovou komponentu) zvyšuje dále riziko žilní trombózy a plicní embolie na 1–2/10 000 ročně. Dalším faktorem, který omezuje možnost se přesně vyjádřit k incidenci ŽTE, je závislost tohoto onemocnění na řadě zevních a vnitřních faktorů. Především věk je nezávislým rizikovým faktorem. U kojenců a adolescentů bez genetické zátěže a venózních katétrů je ŽTE raritní, u osob nad 80 let se uvádí četnost 1/100. Je zajímavé, že četnost je závislá i na rase. V USA u bílé populace je podle Olmsted study (1966–1990) četnost 114–117/100 000 obyvatel. To představuje asi 249 000 onemocnění v USA za rok u bílé populace. U Afroameričanů je roční výskyt 27 000 onemocnění. Pokud by se použily statistické údaje z registrů ve Francii, Švédsku, Velké Británii, Německu, Itálii a Španělsku o úmrtí na žilní tromboembolie, potom statistickou extrapolací na všechny země Evropské unie by každoroční zátěž žilní tromboembolickou nemocí byla obrovská. Studie VITAE na základě statistické analýzy, nikoliv na základě skutečného registru, předpokládá, že v zemích EU je ročně 684 019 případů žilní trombózy a 434 732 případů plicní embolie, přičemž riziko úmrtí na plicní embolii by představovalo 543 454 úmrtí na tromboembolickou nemoc za rok. Četnost rozpoznávaných a léčených plicních embolií je totiž velmi nízká a podle studie VITAE představují plicní embolie 10 %

všech úmrtí hospitalizovaných nemocných [11].

VITAE porovnává roční čísla evropské úmrtnosti na AIDS (5 860 případů), rakovinu prsu (86 831 případů), rakovinu prostaty (63 636 případů) či úmrtí při dopravních nehodách (53 599 případů) [11,12].

V souvislosti s problematikou nutnosti profylaxe tromboembolie ve vnitřním lékařství si lze položit tyto otázky:

1. Jsou nemocní na interních odděleních v riziku žilní tromboembolie?
2. Jaká profylaxe sníží riziko žilní tromboembolie u interních nemocných?
3. Jaké jsou doporučené postupy pro snížení rizika žilní tromboembolie u interních nemocných?

Rizika žilní tromboembolie ve vnitřním lékařství

Na základě medicíny založené na důkazech je možné doložit, že mnozí nemocní na interních odděleních mají významné riziko žilní tromboembolie. Podle tří starších údajů z 80. a 90. let minulého století bylo u zemřelých v nemocnici na plicní embolii prokázáno při pitvě, že 75 % fatálních plicních embolií pochází od nemocných zemřelých na interních odděleních [13–15] (tab. 1). Tento údaj není potvrzen dalšími pracemi, neboť jsou dnes jistě rozdílné počty pitvaných zemřelých v nemocnici a nejsou jistě shodné techniky pitvy, zejména při vyhledávání drobných plicních embolií.

Důležité je na možnost akutní plicní embolie myslet, a proto ji neopomenout u pacientů s rizikovými faktory, jenom hospitalizace zvyšuje riziko žilní tromboembolické nemoci 150krát. Jenom velmi malá část hospitalizovaných nemocných na interních odděleních dostává tromboprofylaxi.

Profylaxi tromboembolické nemoci na klinických odděleních se zabývala epidemiologická studie ENDORSE, která se jako první celosvětová studie zabývala i riziky žilní tromboembolické nemoci. Studie měla bezprecedentní rozsah, proběhla ve 32 zemích, ve 358 nemocnicích a soustředila data od 68 183 nemocných. Studie soustředila data z chirurgických a interních pracovišť a zjišťovala, zda nemocní v nemocnici, kteří mají riziko tromboembolické nemoci podle kritérií ACCP [22], dostávají, či nedostávají odpovídající tromboprofylaxi [16].

Do studie byli zařazeni interní nemocní splňující tato kritéria:

- nemocní s akutním interním onemocněním přijatí do nemocnice
- nemocní se srdečním onemocněním (především městnanou srdeční dekompenzací) a nemocní se závažným plicním onemocněním
- nemocní, kteří měli alespoň jeden z těchto faktorů – nádorové onemocnění, sepse, akutní neurologické onemocnění, nespecifický střevní zánět
- nemocní na interních jednotkách intenzivní péče se středním rizikem tromboembolické nemoci

Publikovaná celosvětová data prokázala, že riziko žilní tromboembolie bylo rozpoznáno u 52 % hospitalizovaných nemocných. Žilní tromboembolie hrozila u 64 % chirurgických nemocných a u 42 % interních nemocných. Nedostatečnou profylaxi, neodpovídající doporučením ACCP [22], mělo celosvětově 50 % nemocných. U chirurgických nemocných chyběla tromboprofylaxe u 41 % nemocných a na interních chyběla indikovaná tromboprofylaxe u 60 % nemocných.

Studie ENDORSE poukázala i na úroveň tromboprofylaxe v České republice. Do studie bylo zavzato 10 nemocnic s celkem 7 027 lůžky. Hodnoceno bylo 3 609 lůžek na interních a chirurgických odděleních a data se podařilo získat od 2 988 nemocných. Na chirurgických odděleních v České republice je dle kritérií ACCP

63 % nemocných v riziku žilní tromboembolie a z nich 74 % dostává řádnou tromboprofylaxi. Na interních odděleních v nemocnicích v České republice je 34 % nemocných v riziku žilní tromboembolické nemoci a jenom 44 % z nich dostává řádnou tromboprofylaxi. Téměř 60 % nemocných na interních odděleních v České republice není žádným způsobem chráněno proti definovanému riziku tromboembolie. Studie ENDORSE jasně prokázala vysokou prevalenci nemocných v riziku žilní tromboembolie a nutnost změny v četnosti její profylaxe a uvedla žilní tromboembolickou nemoc jako významný společensko-zdravotní problém. Je zřejmé, že východiskem je profylaxe žilní tromboembolie v klinických oborech, nikoliv léčba sama. Lze usuzovat, že efektivní profylaxe ve svém důsledku snižuje náklady na následnou léčbu.

Profylaxe žilní tromboembolie

Klinické studie včetně metaanalýz dokládají, že profylaxe žilních tromboembolií nízkomolekulárním heparinem je stejně účinná jako nefrakcionovaným heparinem a má méně krvácivých komplikací. Účinnost farmakologické profylaxe nízkomolekulárním heparinem u hospitalizovaných nemocných na interních odděleních prokázaly studie MEDENOX, kde byl podáván enoxaparin v dávce 40 mg s.c., a PREVENT, kde byl aplikován dalteparin 5 000 j s.c. denně [17–21]. Ve studii MEDENOX se podání enoxaparinu projevilo ve snížení relativního rizika žilních tromboembolií o 63 % bez zvýšení nežádoucích účinků při profylaxi a ve studii PREVENT bylo podání dalteparinu sledováno vysoce statisticky významným snížením asymptomatických žilních trombóz u hospitalizovaných nemocných. Nemocní se srdečním selháním profitují podle studie MEDENOX z tromboprofylaxe pomocí nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Nízkomolekulární heparin snižuje riziko žilní tromboembolie až o 71 %. Farmakologická prevence pomocí LMWH snižuje u nemocných s nádorovými chorobami mortalitu z 32 % na 19 %.

Podávání LMWH vede ke snížení četnosti žilních tromboembolií u plicních nemocných o 13,1 %. Tromboprofylaxe snižuje riziko žilní tromboembolie u revmatických nemocných o 52 %. LMWH v tromboprofylaxi u neurologických onemocnění snižuje riziko plicní embolie o 58 %, u infekčních chorob potom prevence pomocí LMWH snižuje riziko žilní tromboembolie o 59 %.

Podle závěrů ACCP pro tromboprofylaxi u interních a neurologických ležících nemocných s klinickými rizikovými faktory pro žilní tromboembolii (nádory, srdeční selhání, sepse, anamnéza žilní tromboembolie a závažné plicní onemocnění) je nutné podat LMWH nebo mini-dávky nefrakcionovaného heparinu (UFH) [22,23]. Jako rizikový interní a neurologický ležící nemocný se považuje pacient, který vstává z lůžka na dobu méně než 30 min, po dobu 3 po sobě jdoucích dnů. U nemocných s interními chorobami přijatých k hospitalizaci a imobilizovaných pro městnané srdeční selhání, plicní onemocnění, u kterých jsou další rizikové faktory, jako je nádorové onemocnění, anamnéza žilní tromboembolie, sepse, aktivní neurologické onemocnění, střevní zánětlivé onemocnění, je jednoznačně doporučena tromboprofylaxe LMWH, či UFH nebo pentasacharidem (fondaparinux) [24,25]. U nemocných, kteří mají kontraindikace antikoagulační profylaxe, je nutná profylaxe mechanická, pomocí intermitentní pneumatické komprese (IPS) nebo kompresivními punčochami s definovaným tahem. U nemocných s malignitou, kteří jsou upoutáni na lůžko s akutním interním onemocněním, se volí profylaxe jako u vysokého rizika žilní tromboembolie. U nemocných s malignitami a centrálním žilním katétresem se doporučuje profylaxe pomocí LMWH nebo

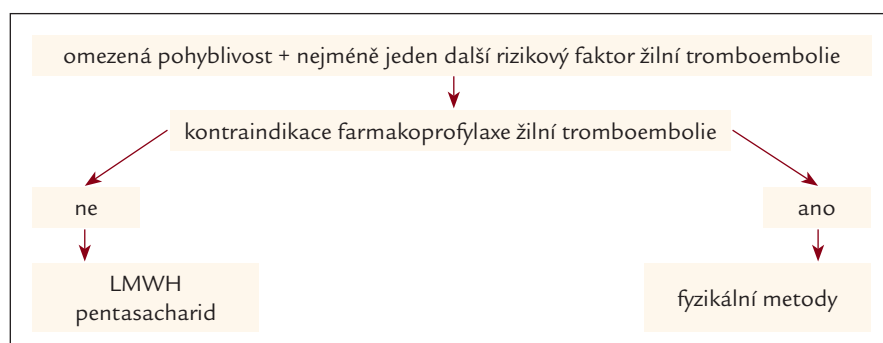
warfarinem. U nemocných s malignitou, u kterých probíhá chemoterapie nebo hormonální terapie, se doporučuje rutinní profylaxe žilní tromboembolie pomocí LMWH či warfarinu. Na druhé straně není doporučena rutinní profylaxe tromboembolie ke zlepšení přežití nemocných s nádory [26,27]. Nemocní v intenzivní péči mají rovněž doporučeno rutinní podání tromboprofylaxe, vždy po zhodnocení rizik. Při vysokém riziku je preferováno podání LMWH. Ale u nemocných, kde je vysoké riziko krvácení, se má provádět mechanická tromboprofylaxe (IPS, kompresivní punčochy) do doby, než klesne riziko krvácení. Dále se doporučuje preventivní podání LMWH [23]. Jaké jsou možnosti prevence tromboembolické nemoci při dálkových letech (economy class syndrom), ukazují recentní práce. Běžné cestování letadlem na malé a střední vzdálenosti nezvyšuje riziko symptomatické žilní tromboembolie. Riziko se může uplatňovat pouze při cestování delším než 6–10 hod. U dálkových letů se jako

Tab. 2. Propočet klinické pravděpodobnosti ŽTE [30].

Parametry	Body
predisponující činitele	
věk nad 65 let	+ 1
předchozí ŽT nebo PE	+ 3
operace nebo fraktura v posledním měsíci	+ 2
aktivní malignita	+ 2
symptomy	
jednostranná bolest dolní končetiny	+ 3
hemoptýza	+ 2
klinické známky	
tepová frekvence	
• 75–94/min	+ 3
• ≥ 95/min	+ 5
palpační bolest DK a jednostranný otok DK	+ 1

Tab. 3. Hodnocení Geneva skóre [30].

nízká pravděpodobnost	0–3 body
intermediární pravděpodobnost	4–10 bodů
vysoká pravděpodobnost	≥ 11 bodů



Obr. 1. Algoritmus stratifikace rizika žilní tromboembolie a použité profylaxe.

prevence doporučuje cvičení dolními končetinami, dostatečné pití nealkoholických tekutin, u nemocných s varixy na dolních končetinách elastické punčochy a u osob s anamnézou žilní tromboembolie podání LMWH v preventivní dávce před letem. Dosavadní důkazy o vztahu žilní tromboembolie k cestování letadlem jsou však jen nepřímé a skromné, navíc nezávislý epidemiologický průkaz tohoto vztahu zatím podán nebyl [23].

Tromboprofylaxe u hospitalizovaných nemocných je ve vazbě na stupeň trombotického rizika u těchto nemocných [28]. Anderson a Spencer [29] rozdělili rizika u hospitalizovaných nemocných podle poměru šancí. Vysoký poměr šancí (> 10) mají nemocní s frakturami dolních končetin, náhradami kyčelního nebo kolenního kloubu, většími traumaty a poraněním míchy. Středně významné rizikové faktory (poměr šancí 2–9) mají nemocní s artroskopickou operací kolena, nemocní s centrálními

žilními katétry, chemoterapií, chronickým srdečním nebo respiračním selháním, substituční hormonální léčbou, malignitami, orální antikoncepcí, paralytickou cévní mozkovou příhodou, ženy v těhotenství a puerperiu, nemocní s anamnézou předchozí žilní tromboembolie, či přítomností trombofilních faktorů. Menší rizikové faktory (poměr šancí < 2) mají nemocní upoutaní na lůžko déle než 3 dny, nemocní s omezenou pohyblivostí vlivem sezení (dlouhé cesty autem nebo letadlem), nemocní ve vyšším věku, obézní a nemocní s laparoskopickými operacemi (např. cholecystektomií), nemocní s rozsáhlými varikózními žilami. Pro nemocné lze použít propočet klinické pravděpodobnosti tromboembolické nemoci dle Geneva skóre (tab. 3) [30].

Tab. 4 demonstruje rizikové faktory žilní tromboembolie u interních nemocných podle Cohena et al.

Nemocní na interních lůžkách, kteří jsou imobilní a mají rizikové faktory,

se řadí do středního stupně rizika dle ACCP a mají mít riziku odpovídající profylaxi žilní tromboembolie [23]. Je otázkou, zda by nebylo možné rizika ŽTE rozšířit i o další skupiny hospitalizovaných nemocných. Např. u nemocných na uzavřených psychiatrických odděleních lze s jistotou rozpoznat rizikové faktory (obezita indukovaná psychotropními léky, katatonie, omezení pohybu, léčba antipsychotiky a možná dehydratace). I tito nemocní by zřejmě profitovali z vhodné antitrombotické profylaxe [31]. Podle výsledků DVT FREE registry [32] je možné tromboprofylaxi u interních nemocných soustředit do algoritmu (obr. 1).

K orientaci při zvažování profylaxe u interních nemocných se využívají pomocné tabulky či elektronické skórovací systémy, např. pomocná tabulka se semikvantitativním zhodnocením rizik žilní tromboembolie dle Kuchera (tab. 5) [33].

Fyzikální metody

Důležitá je časná mobilizace nemocného. Cvičení – dorzální a plantární flexe nohou po dobu alespoň 1 min každou hodinu u nemocných upoutaných na lůžko (srdeční selhání, infarkt myokardu). Dále elastické antitrombotické punčochy (komprese na nártu okolo 20 mm Hg).

Časná vstávání a časná rehabilitace nemocných po výkonech snížily výskyt akutní žilní trombózy. Při malém

Tab. 4. Rizikové faktory pro profylaxi žilní tromboembolie u interních nemocných [28].

Na podkladě důkazů (evidence based)

kardiovaskulární choroby
infekční choroby
aktivní a léčené nádorové onemocnění
plicní choroby
revmatické choroby
neurologická onemocnění

Na podkladě dohody (consensus based)

zánětlivé choroby s imobilizací
nespecifické střevní záněty
imobilita delší než 3 dny
věk > 70 let
varixy
dehydratace
obezita
těhotenství/šestinedělí
hormonální léčba
nefrotický syndrom
trombofilie nebo trombocytóza

Faktory ke zvážení

délka profylaxe
renální insuficience
chirurgické krvácení
pokročilé přidružené choroby
vysoké riziko smrti a komplikací
přidružené podávání protidestičkových léků
přidružené choroby s rizikem krvácení

Tab. 5. Orientační výpočet rizika žilní tromboembolie u pacientů s akutním interním onemocněním pro farmakoprofylaxi dle Kuchera.

Onemocnění	Skóre
aktivní či léčené nádorové onemocnění	3
předchozí žilní tromboembolie	3
hyperkoagulace, trombofilie	3
závažný chirurgický výkon	2
věk na 75 let	1
významná obezita	1
hormonální léčba	1
imobilizace delší než 3 dny	1
nemocní s rizikem žilní tromboembolie a nutností tromboproylaxe	skóre ≥ 4

riziku trombózy stačí v době, kdy nemocní nemohou chodit, cvičení (dorzální a plantární flexe nohou po dobu alespoň 1 min každou hodinu, např. u nemocných se srdečním selháním, při akutním infarktu myokardu). Při malém a středním riziku mají význam elastické antitrombotické punčochy s malým svěrem (komprese nad kotníkem vleže okolo 20 mm Hg).

Nejúčinnější fyzikální prevencí je intermitentní elastická komprese nafukovacími punčochami. Sníží výskyt trombózy až o 60 %. Užívá se hlavně u nemocných, kde by i malé krvácení představovalo vážnou komplikaci (neurochirurgie) [21].

Farmakologická prevence

LMWH je účinnější a bezpečnější nežli nefrakcionovaný heparin, výhodou je podávání jen 1krát denně s.c. Je provázen menším výskytem krvácivých komplikací.

Fondaparinux – pentasacharid je možné použít profylakticky u všech indikací jako LMWH [4,23]. Fondaparinux se podává v profylaxi 1krát denně s.c. a na rozdíl od heparinu neinterferuje tak výrazně s destičkami nebo s destičkovým faktorem 4, čímž odpadá nutnost monitorace počtu destiček. Jedna denní dávka fondaparinuxu v profylaxi postačí na 24 hod. U nemocných velmi vysokého rizika (ortopedie) brání účinněji žilní tromboembolii než LMWH.

V posledních letech se objevují nová antitrombotika, a to jak v indikaci k prevenci žilní a arteriální trombo-

embolie, tak v léčbě těchto stavů. Jejich výhodou je rychlý nástup účinku i u orálních forem, většinou není nutná rutinní monitorace a mají nízké nebo žádné riziko heparinem indukované trombocytopenie.

Je řada léků, které v poslední době prokázaly účinnost v profylaxi žilní tromboembolie v ortopedii, a je naděje, že se objeví i v indikaci profylaxe u nechirurgických nemocných. K nim patří:

- a) přímý inhibitor trombinu: dabigatran etexilate
- b) přímé inhibitory faktoru Xa: apixaban a rivaroxaban

Dabigatran etexilate má za sebou ukončené klinické studie fáze III Re-Cover (2 550 nemocných, akutní tromboembolická nemoc) a Re-Medy (okolo 2 000 nemocných pro prolongovanou 18měsíční léčbu žilní tromboembolie) [34].

Apixaban má ukončenou studii (fáze II) Botticelli DVT a lze jej monitorovat pomocí stanovení anti Xa [35].

Přímý inhibitor faktoru Xa rivaroxaban prošel 4 studiemi, které srovnávaly perorálně podávaný rivaroxaban s enoxaparinem v prevenci žilní tromboembolické nemoci u nemocných s elektivními závažnými ortopedickými výkony [36–38]. Dále byly uskutečněny 2 studie fáze II zaměřené na léčbu tromboembolické nemoci. Šlo o studie EINSTEIN DVT a EINSTEIN PE, které srovnávaly rivaroxaban a enoxaparin u nemocných s prokázanou hlubokou žilní trombózou a prokázanou non-masivní plicní embolií.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura

1. Widimský J, Malý J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní embolie. Verze 2001. Cor Vasa 2001; 43: K158–K184.
2. Widimský J, Malý J et al. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. 2. rozšířené a přepracované vydání. Praha: Triton 2005, 381 s.
3. Widimský J, Malý J, Eliáš P et al. Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie, verze 2007. Vnitř Lék 2008; 54 (Suppl 1): S25–S72.
4. Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. Brit J Haemat 2008; 141: 587–597.
5. Malý J, Dulíček P, Penka M et al. Prevence žilní tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství a neurologii. Vnitř Lék 2006; 52 (Suppl 1): 63–67.
6. Torbicki A, van Beek EJ, Charbonnier B et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2000; 21: 1301–1336.
7. Torbicki A et al. Guidelines of the European Cardiological Society for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. Eur Heart J 2008; 29: 2276–2315.
8. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. J Thromb Haemost 2005; 93: 76–79.
9. Noboa S, Mottier D, Oger E on behalf of EPI-GETBO Study Group. Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community-based prospective study. J Thromb Haemost 2006; 4: 2720–2722.
10. Hansson PO, Welin L, Tibblin G et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. Arch Int Med 1997; 157: 1667–1670.
11. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism VTE in Europe (VITAE). Thromb Haemostas 2007; 98: 756–764.
12. Department of Health, Hospital Episode Statistics (HES), data 2004–2005. Available from: <http://www.dh.gov.uk>. Accessed February 27, 2007.
13. Nielsen HK, Bechgaard P, Nielsen PF et al. 178 fatal cases of pulmonary embolism in a medical department. Acta Med Scand 1981; 209: 351–355.
14. Sperry KL, Key CR, Anderson RE. Toward a population-based assessment of death due to pulmonary embolism in New Mexico. Hum Pathol 1990; 21: 159–165.

15. Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ et al. The changing pattern of venous thromboembolic disease. *Haemostasis* 1996; 26: 65–71.
16. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387–394.
17. Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol* 2000; 86: 48M–52M.
18. Alikhan R, Cohen AT, Combe S et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 4: 341–346.
19. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874–879.
20. Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. *Circulation* 2004; 110 (Suppl 1): IV13–IV19.
21. Gerotziakas GT, Samama MM. Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 5: 356–365.
22. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 338S–400S.
23. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW et al. American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. 8th ed. Executive summary. *Chest* 2008; 133 (Suppl): 71S–109S.
24. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS et al. The incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease. *Thromb Haemostas* 2001; 85: 430–434.
25. Kleber FX, Witt C, Vogel G et al. THE-PRINCE Study Group. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003; 145: 614.
26. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729–1735.
27. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. A randomized comparison of low-molecular-weight heparin with an oral anticoagulant for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–153.
28. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus J et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750–759.
29. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (Suppl 1): 9–16.
30. Le Gal G, Righini M, Roy PM et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165–171.
31. Malý R, Masopust J, Hosák L et al. Assessment of risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 3–8.
32. Goldhaber SZ, Tapson VF. DVT FREE Steering Committee. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93: 259–262.
33. Kucher N, Koo S, Quirrit R et al. Electronic alert to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969–972.
34. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009; 101: 77–85.
35. Botticelli Investigators, Writing Committee, Buller H, Deitchman D, Prins M et al. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1313–1318.
36. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 26: 2765–2775.
37. Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776–2786.
38. Lohrmann J, Becker RC. New anticoagulants – the path from discovery to clinical practice. *N Engl J Med* 2008; 358: 2827–2829.

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
www.lfhk.cuni.cz
e-mail: maly@lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 2. 2. 2009

Pradaxa®
dabigatran-etexilát

Mění antikoagulaci